

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PFEIFFER, Rolf-Gerd
Patentanwaltsbüro Pfeiffer &
Partner
Winzerlaer Strasse 10
D-07745 Jena
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 December 1999 (20.12.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P1154	
International application No. PCT/EP99/03104	International filing date (day/month/year) 29 April 1999 (29.04.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PFEIFFER, Rolf-Gerd
Patentanwaltsbüro Pfeiffer &
Partner
Helmholtzweg 4
D-07743 Jena
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

+49 0 3641 302 909

Facsimile No.

+49 0 3641 823 111

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PFEIFFER, Rolf-Gerd
Patentanwaltsbüro Pfeiffer &
Partner
Winzerlaer Strasse 10
D-07745 Jena
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

+49 0 3641 206 485

Facsimile No.

+49 0 3641 206 486

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Wagner

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 December 1999 (20.12.99)	
International application No. PCT/EP99/03104	Applicant's or agent's file reference P1154
International filing date (day/month/year) 29 April 1999 (29.04.99)	Priority date (day/month/year) 30 April 1998 (30.04.98)
Applicant SCHMIDT, Kristina et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

18 November 1999 (18.11.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N. Wagner
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

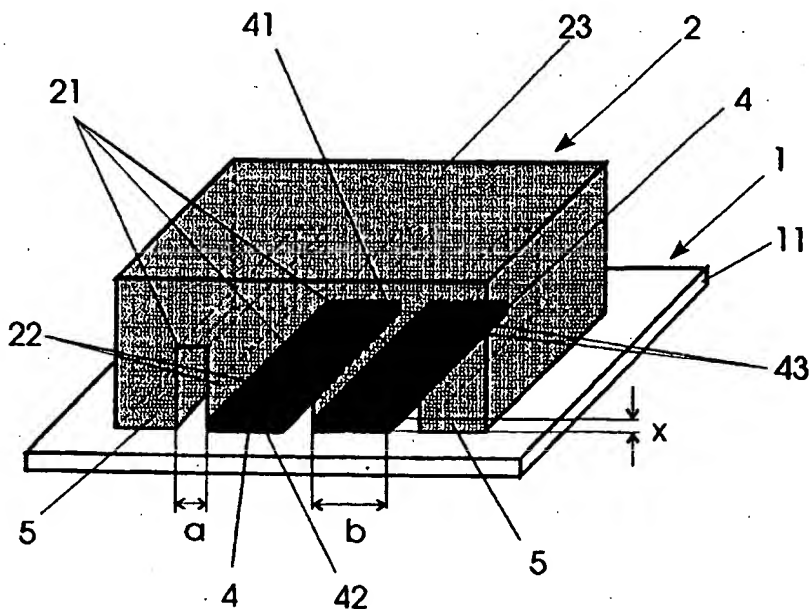
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01L 3/00, B01J 19/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/56878
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03104		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 1999 (29.04.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 19 302.5 30. April 1998 (30.04.98) DE 198 27 754.7 23. Juni 1998 (23.06.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRAF-FINITY PHARMACEUTICAL DESIGN GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 515, D-69120 Heidelberg (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Kristina [DE/DE]; Herrenwiesenstrasse 3/1, D-69126 Heidelberg (DE). VETTER, Dirk [DE/DE]; Zasiusstrasse 22, D-79102 Freiburg im Breisgau (DE).			
(74) Anwalt: PFEIFFER, Rolf-Gerd; Patentanwaltsbüro Pfeiffer & Partner, Helmholtzweg 4, D-07743 Jena (DE).			
		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: DEVICE FOR TRANSPORTING LIQUIDS ALONG PREDETERMINED GUIDEWAYS

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG FÜR DEN TRANSPORT VON FLÜSSIGKEITEN ENTLANG VORGEGEBENER LEITWEGE

(57) Abstract

The invention relates to a device for transporting liquids along predetermined guideways. The aim is to provide a device of this type which prevents the undesirable interaction between different guideways which can otherwise be caused by capillary effects. To this end, the device has guideways which are provided in a body (2). The structures forming the guideways can be placed on a corresponding complementarily shaped counter-body (1). The device is also configured in such a way that the body (2) has raised sections (22) which form a capillary gap, and recesses (21). Spacing elements (5) are also provided and there is always a large enough recess (21) between adjacent raised sections (22) to ensure that said recess has no capillary action.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege. Die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege anzugeben, die ein Übersprechen zwischen unterschiedlichen Leitwegen infolge von Kapillareffekten vermeidet, wird dadurch gelöst, daß eine Vorrichtung mit Leitwegen, die in einem Körper (2) vorgesehen sind, wobei die die Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär geformten Gegenkörper (1) aufsetzbar sind, so ausgeführt ist, daß der Körper (2) mit kapillarspaltbildenden Erhebungen (22) sowie Ausnehmungen (21) versehen ist, und daß Mittel (5) zur Beabstandung vorgesehen sind, wobei zwischen benachbarten Erhebungen (22) jeweils eine so große Ausnehmung (21) verbleibt, daß diese kapillarinaktiv ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege.

10

Vorrichtungen für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege, bspw. in Form von Rohren oder Schläuchen, sind schon seit Jahrhunderten bekannt. Mit dem Voranschreiten des wissenschaftlich-technischen Fortschritts wurden diese Vorrichtungen für bestimmte Anwendungsgebiete, bspw. die Hochdruckflüssigkeitschromatographie oder für Pipettiersysteme, immer weiter miniaturisiert.

15

Auf planare Trägerplatten für flüssige Proben abgestimmte Pipettiersysteme werden seit Jahrzehnten im automatisierten labortechnischen Bereich eingesetzt. Der Einsatz dieser Technologie ermöglicht eine parallele, schnelle und sehr rationelle Bearbeitung der Proben. Dabei sind die Proben meist in einem Raster angeordnet, so daß die Identität der Probe mit einer Flächenkoordinate verknüpft werden kann und eine exakte Positionssteuerung der Pipettiersysteme möglich ist. Die handelsüblichen Pipettiersysteme unterliegen hierbei mit dem Fortschreiten der Dosiertechnologie einer kontinuierlichen Miniaturisierung, wobei dieser physikalische Grenzen gesetzt sind, unterhalb derer ein verlässliches Dosieren kleinster Volumina nicht mehr möglich ist.

30

Neben den Pipettiersystemen sind Methoden zur gleichzeitigen Benetzung von unterschiedlichen Bereichen planarer Trägerplatten mit verschiedenen Flüssigkeiten bekannt. Diese Methoden nutzen dicht geschlossene mikrofluidische Kanäle, die dadurch gebildet werden, daß die flüssigkeitsverteilenden Strukturen in die Trägerplatte eingelassen sind und durch eine auf die Trägerplatte aufgebrachte unstrukturierte Deckplatte verschlossen werden, bzw. umgekehrt. Beispielsweise ist in WO 97/33737 eine strukturierte Deckplatte, die in Kontakt mit einer

35

planaren Trägerplatte gebracht ist, offenbart. Durch die feste, unlösbare Verbindung dieser beiden Platten, bspw. durch Verkleben, wird ein Übersprechen von Flüssigkeiten zwischen den Kanälen verhindert.

Der Nachteil der fest und unlösbar verbundenen Systeme ist, daß die Flüssigkeitswege starr definiert sind und jede Umverteilung der Flüssigkeiten nur durch sehr komplexe dreidimensionale Kanalführungen sowie zusätzlich eingebaute Ventile realisiert werden kann.

Ein Beispiel für die dreidimensionale Kanalführung ist in US-PS 5,681,484 beschrieben, welche für die klinische Diagnostik und kombinatorisch-chemische Synthesen Verwendung findet, wobei mehrlagig mikrostrukturierte Schichtaufbauten aus Glas und eine ventilgesteuerte Fluidik zur Anwendung kommen.

Dieses Mikrofluidikelement hat jedoch den Nachteil, daß es nicht mit planaren Trägerplatten verwendet werden kann, sondern vielmehr mikrotiterplattenähnliche Kavitätsanordnungen zum Auffangen der Flüssigkeiten erfordert.

Weiterhin gibt es neben den vorangegangenen beschriebenen unlösbar verbundenen, Kanal-tragenden Systemen aus planarer Träger- und Deckplatte auch lösbar verbundene Systeme. Ein Beispiel für die flexible Verbindung zwischen planarer Trägerplatte und strukturierter Deckplatte ist US-PS 5,429,807, die eine Vielzahl von gelösten DNA-Synthesereagenzien durch die Strukturierung der Deckplatte zeilenweise auf einer quadratischen Glasoberfläche mit chemisch reaktiven Gruppen benetzt und dabei zur Reaktion bringt. Nach erfolgter Reaktion wird bei diesem Beispiel die Deckplatte von der Trägerplatte getrennt, um 90° gedreht und erneut auf den Träger aufgesetzt, so daß der Träger wiederum mit dem gleichen Satz von Reagenzien spaltenweise benetzt wird. Auf diese Art entstehen an den Schnittpunkten der Zeilen und Spalten die gewünschten Produktkombinationen auf dem Träger.

Der Nachteil dieser lösbar verbundenen Systeme ist, daß die aus starrem, unflexiblem Material bestehenden Träger- und Deckplatten feine Fugen oder Spalte tragen können, welche aufgrund der Kapillarwirkung befüllt werden, so daß es zum unerwünschten Übersprechen zwischen Kanälen und somit zum Vermischen der verschiedenen Flüssigkeiten auf der Trägerplatte kommt.

Eine fugenfreie, lösbare Verbindung zwischen Träger- und Deckplatte, die ein Übersprechen der Flüssigkeiten verhindert, erfordert ein zwischengelagertes Abdichtmaterial und eine aufwendige mechanische Konstruktion, wodurch das System für komplexe Reagenzverteilungsfolgen und Automatisierungen nicht geeignet ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege anzugeben, die ein Übersprechen zwischen unterschiedlichen Leitwegen infolge von Kapillareffekten vermeidet und die übrigen Nachteile des Standes der Technik umgeht.

Die Aufgabe wird durch die Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind von den nachgeordneten Ansprüchen erfaßt.

Das Wesen der Erfindung besteht dabei darin, daß durch die erfindungsgemäße Vorrichtung gezielt Kapillarspalte generiert sind, die dem Flüssigkeitstransport durch Kapillarkräfte bewirken, wobei der Verlauf des Flüssigkeitstransports durch den Verlauf der Kapillarspalte vorgegeben ist und ein Übersprechen der verschiedenen Flüssigkeiten bei bestimmungsgemäßer Betriebsweise ausgeschlossen ist.

Die Erfindung soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 eine erste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,

Fig. 1a eine Möglichkeit der Flüssigkeitszuführung bei einer Vorrichtung nach Fig. 1

Fig. 2 eine zweite Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Bei der Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege wird, wie in Fig. 1 dargestellt, von einem Körper 2 ausgegangen, wobei die die Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär geformten Gegenkörper 1 aufsetzbar sind. Wenn im Rahmen der Erfindung die Maßgabe gesetzt ist, daß der Körper 2 zum Gegenkörper 1 komplementär geformt ist, ist darunter zu verstehen, daß bspw. bei einer planen Trägerplatte 11 der Körper 2 vor Einbringung der Ausnehmungen 21 ebenfalls plan ist; analoges gilt für bspw. konvex ausgeformte Körper 2 und Gegenkörper 1 oder beliebig anders ausgeformte Körper 2 und Gegenkörper 1, wie bspw. Rohre. Der Körper 2 ist dabei mit kapillarspaltbildenden Erhebungen 22 sowie Ausnehmungen 21 versehen, wobei zwischen benachbarten Erhebungen 22 jeweils eine so große Ausnehmung 21 verbleibt, daß diese kapillarinaktiv ist. Gleichzeitig sind bei der Vorrichtung Mittel 5 zur Beabstandung, die in den Fig. 1 und 2 gezeigt sind, sowie dosierbare Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen 3, die beispielhaft in Fig. 1a dargestellt sind, vorgesehen, wobei den Erhebungen 22 eine oder mehrere dosierbare Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen 3 zuordenbar sind. Die Formen des Körpers 2 und des entsprechend komplementär geformten Gegenkörpers 1 sind in Abhängigkeit der zu bildenden Leitwege beliebig ausbildbar. So können, was nicht im einzelnen dargestellt ist, z.B. bei der Ausbildung eines Leitweges entlang der Oberfläche und in Längserstreckungsrichtung eines Zylinders die Ausnehmungen 21 und Erhebungen 22 in die Innenwandungen eines den ersten Zylinder umfassenden zweiten Zylinders bspw. schneckenförmig eingebracht sein.

Eine für spezielle, im nachstehenden beschriebene Verwendungszwecke besonders vorteilhafte Ausgestaltung des die Erhebungen 22 und Ausnehmungen 21 tragenden Körpers 2 ist, wie in den Fig. 1 und 2 dargestellt, die einer ebenen Deckplatte 23, wobei dieser der Gegenkörper 1 in Form einer ebenen Trägerplatte 11 zugeordnet ist. Die Mittel 5 zur Beabstandung sind, wie in Fig. 1 dargestellt, als Bestandteil der Deckplatte 23 bzw., wie nicht gesondert dargestellt, als Bestandteil der Trägerplatte 11, bspw. als regelmäßig verteilte Stege, ausbildbar.

Alternativ dazu sind, wie in Fig. 2 gezeigt, die Mittel 5 zur Beabstandung der Deckplatte 23 und der Trägerplatte 11 als dichtend zwischen diese einlegbare, gesondert ausgebildete Distanzstücke 51 vorgesehen, denen in Abhängigkeit vom durch den Kapillarspalt 4 zu leitendem Medium eine vorgebar definierte Höhe x gegeben ist.

Die kapillarspaltbildenden Erhebungen 22 sind bspw., wie in den Fig. 1 und 2 dargestellt, als durchgehende Stege ausgebildet, wobei die Anordnung und der Verlauf der Erhebungen 22 den auf der Trägerplatte 11 vorgesehenen Flüssigkeitsleitwegen 43 entspricht. Die Deckplatte 23 ist auf die Trägerplatte 11 lösbar, verspannungsfrei in unterschiedlichen Richtungen aufsetzbar und auf der Trägerplatte 11 sind mehrere, voneinander unabhängige Kapillarspalte 4 vorgesehen, die mit jeweils einem Zu- und Ablauf 41; 42 versehen sind, wobei jeder Kapillarspalt 4 mit einer gesonderten Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3, die in Fig. 1a gezeigt ist, versehen ist.

Auf dem Körper 2 können, wie im einzelnen nicht in den Figuren dargestellt, mehrere, Kapillarspalte 4 vorgesehen sein, die teilweise oder vollständig miteinander in Verbindung stehen und jeweils mit einem Zu- und Ablauf 41; 42 versehen sind. Dadurch eignet sich die erfindungsgemäße Vorrichtung bspw. besonders gut für komplexe Reagenzverteilungsfolgen und Automatisierungen auf der Basis planarer Träger.

Die Abmessungen des Kapillarspalts 4 sind je nach Benetzbarkeit der Materialien, die für den Körper 2 und den Gegenkörper 1 zum Einsatz gelangen, sowie der des Zustandes der zu leitenden flüssigen Medien so festgelegt, daß ausschließlich Kapillarkräfte zum Transport von Flüssigkeiten wirken. Die Abmessungen der Ausnehmungen sind so dimensioniert, daß diese selbst kapillarinaktiv sind.

Für eine Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung besitzen bspw. die Erhebungen 22, die zueinander parallel verlaufen, eine Breite b in der Größenordnung von 1,25 mm, die Ausnehmungen 21 eine Breite a von mindestens 1000 μm und eine Tiefe von mindestens 1500 μm . Unter Beachtung der Material- und Flüssigkeitseigenschaften besitzen die generierten Kapillarspalte 4 eine Länge in der Größenordnung von 200 mm. Die Höhe x der Beabstandung der Trägerplatte 11 von der

Deckplatte 23 liegt im Beispiel in einer Größenordnung von 1 μm bis 1000 μm .

5 Zur Herstellung der Ausnehmungen 21 und der Erhebungen 22, die beliebig angeordnet sein können (z.B. parallel, verzweigt oder mäanderförmig), werden bspw. Strukturierungstechniken verwendet, wie sie aus der Halbleiterfertigung bekannt sind (z.B. Ätztechniken oder Laserablation), wobei als Material für die Deckplatten 23 bspw. Borofloatglas, welches eine hohe Ebenheit der Oberfläche besitzt, 10 Verwendung findet.

Eine weitere Möglichkeit, die Ausnehmungen 21 in die Deckplatte 23 einzubringen, besteht bspw. in der Verwendung von Diamantwerkzeugen.

15 Eine Möglichkeit eine Deckplatte 23 mit parallelen Ausnehmungen 21 und Erhebungen 22 zu realisieren, besteht bspw. darin, Streifen aus frei wählbarem Material mit unterschiedlichen Dimensionierungen miteinander so zu verbinden (z.B. durch Kleben oder Verschmelzen), daß eine Anordnung mit Ausnehmungen 21 und Erhebungen 22 bspw. analog zu Fig. 1 gebildet ist.

20 Die Mittel 5 zur Beabstandung werden bspw. durch Verkleben oder Verschmelzen mit der Deckplatte 23 bzw. der Trägerplatte 11 verbunden bzw. sind lose zwischen den Platten 11 und 23 eingelegt. Alternativ dazu können sie durch die verwendeten Strukturierungstechnologien direkt aus dem Material der Trägerplatte 11 oder der Deckplatte 23 herausgearbeitet 25 sein.

Die verschiedenen Flüssigkeiten werden bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung durch die in Fig. 1a dargestellten Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3 an den jeweiligen Zulauf 41 der 30 Erhebungen 22 gebracht, wodurch mittels der wirkenden Kapillarkräfte eine Befüllung der jeweiligen Kapillarspalte 4 erfolgt. Die Flüssigkeitszufuhr erfolgt dabei entweder durch die im linken Teil der Fig. 1a dargestellte Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3 über die Deckplatte 23 oder ggf. durch die im rechten Teil der Fig. 1a dargestellte 35 Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3, die in der Trägerplatte 11

vorgesehen sein kann. Die Abführung der Flüssigkeit erfolgt über den Ablauf 42.

Als Trägerplatten 11 sind bspw. ebene, planare oder mit Ausnehmungen versehene Substratplatten eingesetzt, wobei diese Ausnehmungen bspw.
5 mit Mikroperlen versehene Kavitäten darstellen können.

Als Trägerplatten 11 können vorteilhaft bspw. Mikro- oder Nanotiterplatten sowie in Form ebener, planarer Substanzbibliotheken ausgebildete Biochips eingesetzt werden.

10 In einer Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann bspw. durch eine quadratische, mit $n + 1$ parallel zueinander verlaufenden Ausnehmungen 21 versehene Deckplatte 23 eine quadratische Trägerplatte 11 mit n Zeilen von n verschiedenen Flüssigkeiten benetzt werden. Nach dem Abnehmen der Deckplatte 23, dem Entfernen der
15 Flüssigkeiten von der Trägerplatte 11, dem Drehen der Deckplatte 23 um 90° und dem erneuten Herstellen der beabstandeten Verbindung der Deckplatte 23 zur Trägerplatte 11 ist das Benetzen mit n Spalten von n verschiedenen Flüssigkeiten möglich, so daß ein $n \cdot n$ -Raster der Schnittpunkte der Zeilen und Spalten entsteht. Unter Einsatz der im
20 Beispiel beschriebenen Vorrichtung ist eine orthogonale Flüssigkeitsverteilung, wie sie bspw. in der kombinatorischen Chemie für die Synthese von Substanzbibliotheken erforderlich ist, in besonders leichter Weise realisierbar.

Bezugszeichenliste

1	-	Gegenkörper
11	-	Trägerplatte
2	-	Körper
21	-	Ausnehmungen
22	-	Erhebungen
23	-	Deckplatte
3	-	Flüssigkeitszuführungseinrichtung
4	-	Kapillarspalt
41	-	Zulauf
42	-	Ablauf
43	-	Flüssigkeitsleitweg
5	-	Mittel zur Beabstandung
51	-	Distanzstücke
a	-	Breite der Ausnehmungen
b	-	Breite der Erhebungen
x	-	Höhe

Patentansprüche

1. Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener
Leitwege, die in einem Körper (2) vorgesehen sind, wobei die die
5 Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär
geformten Gegenkörper (1) aufsetzbar sind, dadurch gekennzeichnet,
daß der Körper (2) mit Ausnehmungen (21) sowie
kapillarspaltbildenden Erhebungen (22) versehen ist, und daß Mittel
(5) zur Beabstandung vorgesehen sind, wobei zwischen benachbarten
10 Erhebungen (22) jeweils eine so große Ausnehmung (21) verbleibt,
daß diese kapillarinaktiv ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß den
Erhebungen (22) eine oder mehrere dosierbare
15 Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen (3) zugeordnet sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeder
Kapillarspalt (4) mit einer gesonderten Flüssigkeitszuführungs-
einrichtung (3) versehen ist.
20
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der die
Erhebungen (22) und Ausnehmungen (21) tragende Körper (2) durch
eine ebene Deckplatte (23) gebildet ist.
- 25 5. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet,
daß der Gegenkörper (1) durch eine ebene Trägerplatte (11) gebildet
ist.
6. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 5, dadurch gekennzeichnet,
30 daß die Mittel (5) zur Beabstandung Bestandteil der Trägerplatte (11)
sind.
7. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet,
daß die Mittel (5) zur Beabstandung Bestandteil der Deckplatte (23)
35 sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung als regelmäßig verteilte Stege angeordnet sind.
9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung des Körpers (2) und des Gegenkörpers (3) als dichtend zwischen diese einlegbare, gesondert ausgebildete Distanzstücke (51) ausgebildet sind, denen in Abhängigkeit vom durch den Kapillarspalt (4) zu leitenden Medium eine vorgebar definierte Höhe (x) gegeben ist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die kapillarspaltbildende Erhebungen (22) als durchgehende Stege ausgebildet sind.
11. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckplatte (23) auf der Trägerplatte (11) lösbar und verspannungsfrei in unterschiedlichen Richtungen aufsetzbar ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Körper (2) mehrere, voneinander unabhängige Kapillarspalte (4) mit jeweils mit einem Zu- und Ablauf (41; 42) vorgesehen sind.
13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Körper (2) mehrere, Kapillarspalte (4) vorgesehen sind, die teilweise oder vollständig miteinander verbunden sind und jeweils verbundenen Kapillarspalte mit einem Zu- und Ablauf (41; 42) versehen sind.
14. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung und der Verlauf der Erhebungen (22) durch die auf der Trägerplatte (11) vorgegebenen Flüssigkeitsleitwege (43) festgelegt sind.

15. Verwendung einer Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Trägerplatte (11) ebene, planare oder mit Ausnehmungen versehene Substratplatten eingesetzt werden.
- 5
16. Verwendung einer Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Trägerplatte (11) Biochips eingesetzt werden.
- 10
17. Verwendung einer Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Trägerplatte (11) Mikro- oder Nanotiterplatten eingesetzt werden.
- 15

1 / 1

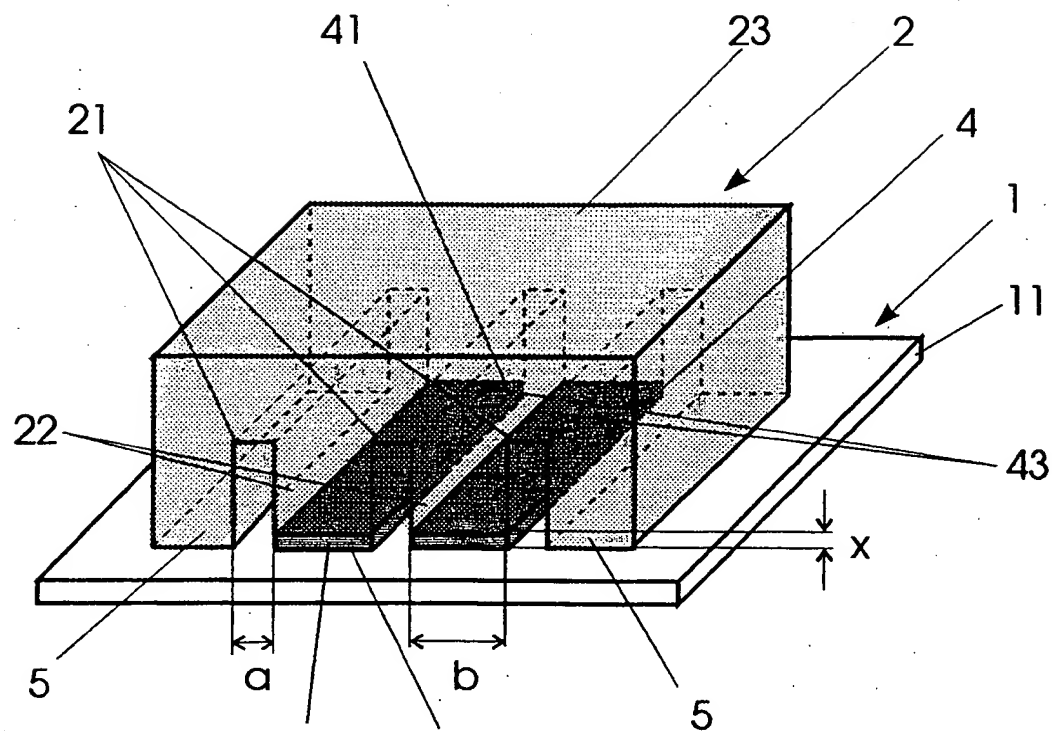


Fig. 1

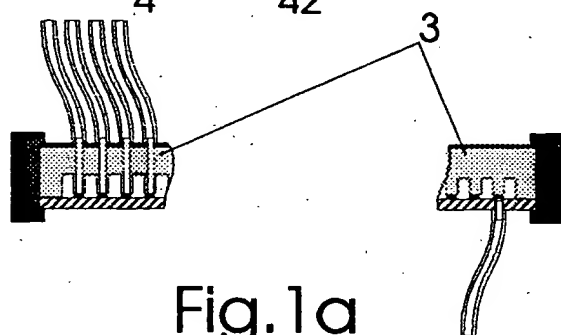


Fig. 1a

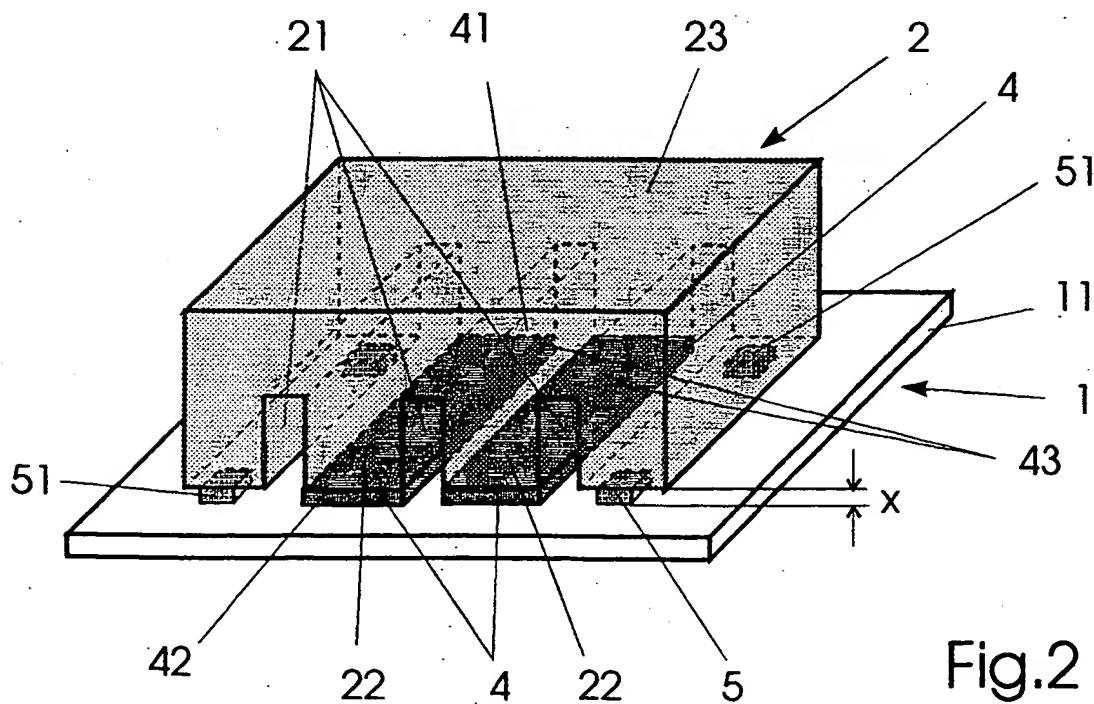


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01L3/00 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J B81C B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 33737 A (HARVARD COLLEGE) 18 September 1997 (1997-09-18) cited in the application page 11, line 24 - page 12, line 5; figure 1	1,15
Y	EP 0 075 605 A (STOCKER WINFRIED DR MED) 6 April 1983 (1983-04-06) page 13, paragraph 2; claims 1,7; figure 2 page 14, last paragraph - page 15, paragraph 1	1,15
Y	page 15, last paragraph - page 16, paragraph 1 page 18, paragraph 2 - paragraph 3; figures 8,9,11 page 20, last paragraph - page 21, paragraph 1	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 1999

Date of mailing of the international search report

17/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 99/03104

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 429 807 A (SOUTHERN EDWIN M ET AL) 4 July 1995 (1995-07-04) cited in the application column 1, line 40 - line 47 column 3, line 35 - line 58 -----	1,16,17
P,A	WO 99 00657 A (PERSEPTIVE BIOSYSTEMS INC) 7 January 1999 (1999-01-07) page 7, line 10 - line 18; claim 1; figures -----	1
A	WO 91 17832 A (DYLLA RAINER) 28 November 1991 (1991-11-28) page 19; figures 1,2,8 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9733737 A	18-09-1997	AU 2324797 A EP 0894043 A	01-10-1997 03-02-1999
EP 0075605 A	06-04-1983	AT 25009 T	15-02-1987
US 5429807 A	04-07-1995	DE 69418595 D EP 0675760 A JP 8505407 T WO 9511748 A	24-06-1999 11-10-1995 11-06-1996 04-05-1995
WO 9900657 A	07-01-1999	NONE	
WO 9117832 A	28-11-1991	AU 7042391 A DE 59009600 D EP 0530186 A	10-12-1991 05-10-1995 10-03-1993

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03104

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01L3/00 B01J19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 B01J B81C B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 33737 A (HARVARD COLLEGE) 18. September 1997 (1997-09-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 11, Zeile 24 - Seite 12, Zeile 5; Abbildung 1	1,15
Y	EP 0 075 605 A (STOCKER WINFRIED DR MED) 6. April 1983 (1983-04-06) Seite 13, Absatz 2; Ansprüche 1,7; Abbildung 2 Seite 14, letzter Absatz - Seite 15, Absatz 1	1,15
Y	Seite 15, letzter Absatz - Seite 16, Absatz 1 Seite 18, Absatz 2 - Absatz 3; Abbildungen 8,9,11 Seite 20, letzter Absatz - Seite 21, Absatz 1	1

	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hocquet, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 429 807 A (SOUTHERN EDWIN M ET AL) 4. Juli 1995 (1995-07-04) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 40 - Zeile 47 Spalte 3, Zeile 35 - Zeile 58 ----	1,16,17
P,A	WO 99 00657 A (PERSEPTIVE BIOSYSTEMS INC) 7. Januar 1999 (1999-01-07) Seite 7, Zeile 10 - Zeile 18; Anspruch 1; Abbildungen -----	1
A	WO 91 17832 A (DYLLA RAINER) 28. November 1991 (1991-11-28) Seite 19; Abbildungen 1,2,8 -----	1

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03104

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9733737	A	18-09-1997	AU	2324797 A	01-10-1997
			EP	0894043 A	03-02-1999
EP 0075605	A	06-04-1983	AT	25009 T	15-02-1987
US 5429807	A	04-07-1995	DE	69418595 D	24-06-1999
			EP	0675760 A	11-10-1995
			JP	8505407 T	11-06-1996
			WO	9511748 A	04-05-1995
WO 9900657	A	07-01-1999	KEINE		
WO 9117832	A	28-11-1991	AU	7042391 A	10-12-1991
			DE	59009600 D	05-10-1995
			EP	0530186 A	10-03-1993

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/24931 A1

(51) International Patent Classification⁷: **B01L 3/00**
// G01N 33/52, C12Q 1/56

(21) International Application Number: **PCT/EP00/09605**

(22) International Filing Date:
30 September 2000 (30.09.2000)

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:
09/412,910 5 October 1999 (05.10.1999) **US**

(71) Applicants: **ROCHE DIAGNOSTIC GMBH [DE/DE];**
68298 Mannheim (DE). **STEAG MICROPARTS GMBH**
[DE/DE]; Hauert 7, 44227 Dortmund (DE). **ROCHE DI-**
AGNOSTICS CORPORATION [US/US]; 9115 Hague
Road, P.O. Box 50457, Indianapolis, IN 46250-0457 (US).

(72) Inventors: **MACHO, Heinz;** Fahrenbacher Str. 142,
64658 Fuerth (DE). **GERLACH, Torsten** (deceased).

BHULLAR, Rhagbir, Singh; 6130 Chadsworth Way,
Indianapolis, IN 46236 (US). **SCHOEN, Christian;**
Baroper Kirchweg 36, 44227 Dortmund (DE). **PETERS,**
Ralf-Peter; Zum Waschbach 23a, 51467 Bergisch Glad-
bach (DE).

(74) Common Representative: **ROCHE DIAGNOSTICS**
GMBH; Patent Department, 68298 Mannheim (DE).

(81) Designated States (*national*): **CA, JP.**

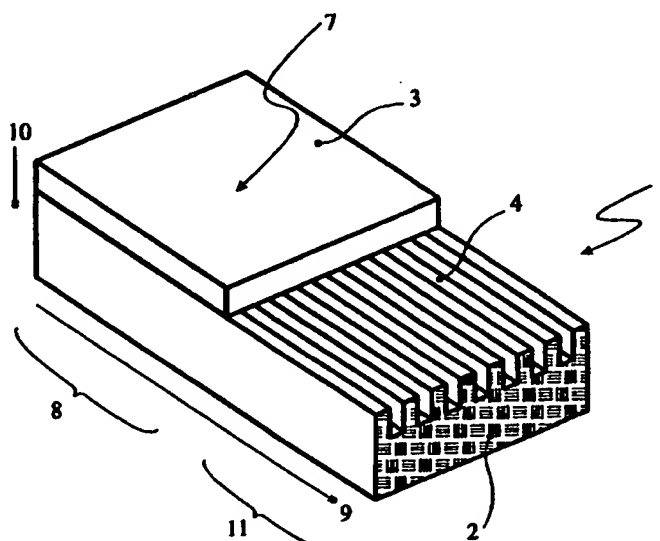
(84) Designated States (*regional*): European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Published:

- *With international search report.*
- *Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **CAPILLARY DEVICE FOR SEPARATING UNDESIRED COMPONENTS FROM A LIQUID SAMPLE AND RELATED METHOD**



(57) Abstract: The present invention concerns analytical test elements such as test carriers for examining a liquid sample. The analytical test elements according to the invention comprise a first and a second capillary-active zone which are in contact with one another to enable liquid transfer. The capillarity of the first capillary-active zone is caused by a capillary-active porous matrix material. The second capillary-active zone comprises one or several capillary channels or gaps which are at least partially overlapped by the porous matrix material of the first capillary-active zone. A system which comprises such an analytical test element and a suitable measuring instrument is also disclosed. The invention also concerns a method for separating undesired sample components from a liquid sample and a method for analyte detection wherein each method utilizes such analytical test elements.



WO 01/24931 A1

CAPILLARY DEVICE FOR SEPARATING UNDESIREO COMPONENTS FROM A LIQUID SAMPLE AND RELATED METHOD

The present invention concerns analytical test elements such as test carriers for examining a liquid sample. The analytical test elements according to the invention contain a first and a second capillary-active zone which are in contact with one another enabling liquid transfer. According to the invention the capillarity of the first capillary-active zone is caused by a capillary-active porous matrix material. The invention additionally concerns a method for separating undesired sample components from a liquid sample and a method for analyte detection which both utilize the analytical test elements according to the invention.

Carrier-bound rapid tests have become established for the chemical and biochemical analysis of solid and liquid sample materials in specialised laboratories but also especially for use outside laboratories. Such carrier-bound rapid tests based on a specially developed dry chemistry are simple and uncomplicated to carry out even by laymen despite the often complex reactions involving sensitive reagents. The most prominent example of carrier-bound rapid tests are test strips for the determination of the blood glucose content in diabetics. Single or multiple zone test strips for urine analysis and diverse indicator papers are also well-known. Since, in addition to rapid tests in a strip form (test strips), there are also other forms of carrier-bound rapid tests, they are generally referred to as "analytical test elements".

Many sample materials that are to be examined with the aid of analytical test elements are complex mixtures of different constituents. This applies especially to samples of biological liquids and body fluids. Only a few of the constituents of these samples can be used for the actual determination of an analyte or to evaluate the state of a sample. The majority of the remaining components usually do not have an adverse effect on the detection reaction of the target analyte. Nevertheless it may be necessary to separate parts of the sample material from the sample before the detection reaction since these parts may influence or interfere with the detection reaction or the result of the detection reaction may be difficult or impossible to detect in the presence of these components.

Especially when blood is used as a sample material the problem arises that the pigment hemoglobin contained in the red blood corpuscles (erythrocytes) interferes greatly with optical detection methods for blood components such as e.g. blood glucose, cholesterol etc. Hence in the prior art there is no lack of methods for obtaining almost colorless plasma or serum from blood by separating the cellular components and in particular by separating the colored erythrocytes.

The classical separation of plasma from whole blood by centrifugation utilizes the density differences of plasma and blood cells. During centrifugation, different centrifugal forces act on the plasma on the one hand and on blood cells on the other hand which in turn lead to a spatial separation of the blood cells from the plasma. After the centrifugation, the plasma is available more or less separate as a supernatant, for example, for further processing or for subsequent diagnostic

reactions. A disadvantage of this method is the elaborate apparatus that is required and the many handling steps. This type of plasma isolation can only be carried out in a suitable laboratory by technical personnel. This method is unsuitable for modern analytical test elements.

Various materials are known which can be used in analytical test elements to separate blood cells from whole blood. German Patent Specification DE 30 29 579 C2 describes for example the use of glass fiber fleeces for separating plasma or serum from whole blood and diagnostic means (test strips) in which such glass fiber fleeces or papers are placed in front of a porous reaction layer. Special embodiments of the diagnostic means disclosed in DE 30 29 579 C2, e.g. shown in Figs. 3-5, describe a sample application on a chromatographic material, essentially horizontal transport of the sample in the material to a detection layer and subsequent vertical transport into the detection layer.

A glass fiber fleece for isolating plasma is also used in an analytical test element in European Patent Application EP-A 0 470 438. In this case, the blood sample passes through a capillary channel which has a dosing function into a glass fiber fleece where erythrocytes are separated. From there the plasma obtained in this manner is transferred directly into a reaction layer, for example a membrane, where the detection reaction takes place.

European Patent Application EP-A 0 408 222 discloses a test element in which a separation membrane is used to separate desired and undesired sample components. Sample

liquid is applied to the test element and transported in a capillary gap to the separation membrane. Here the sample is freed of undesired accompanying substances and subsequently transferred to a detection layer which is in contact with the membrane where optionally a detection reaction takes place.

A disadvantage of the test elements according to DE 30 29 579 C2, EP-A 0 470 438 and EP-A 0 408 222 is that the plasma obtained is bound immediately after the isolation by a porous material and thus cannot be utilized for transmission and/or scattered light measurements. Moreover, it is difficult to divide the plasma into several portions in order, for example, to carry out determination reactions at several sites in the test element and thus in order to determine several parameters from one sample.

U.S. Pat. No. 5,458,852 describes a transparent analytical test element in which a filter element can be included to separate plasma from blood in the sample application zone. One side of this zone is adjoined by a zone which is capillary-active due to capillary channels and in which, among others, the detection reaction for the target analyte takes place. Since only the edge of the filter element is in contact with the capillary channels, the plasma can only be transported slowly from the filter element. As described in U.S. Pat. No. 5,458,852, this may be an advantage if a controlled incubation of the sample is desired, for example, in immunological methods of determination. However, this is a disadvantage for most non-immunological test elements since the total analytical period is unnecessarily long due to the slow transfer of the sample from the filter element into the detection zone.

U.S. Pat. Nos. 4,753,776 and 5,135,719 describe analytical devices that use a filter medium for separating plasma or serum from whole blood. A whole blood sample applied to the device passes through the filter medium. There, red blood cells are separated from the whole blood sample to produce plasma or serum. The resulting plasma or serum is collected in a chamber underneath the filter medium. From there, the plasma or serum is drawn into capillaries for further investigation. Since the filter medium itself is only in contact with the serum or plasma collection chamber and not in direct contact with the capillary active zone of the device, serum or plasma is taken up by the capillaries only after enough serum or plasma is present in the collection chamber. This may lead to a delay in transporting the serum or plasma into the capillaries, and thus to a delay in carrying out subsequent analytical reactions.

What was said above in connection with blood about the separation of serum or plasma or removal of cellular components by filtration applies analogously to other sample materials and other interfering sample components.

The object of the invention is to eliminate the disadvantages of the prior art. In particular the object of the present invention is to provide a simple analytical test element which, without further help from a user, separates undesired sample components after application of a liquid sample to the analytical test element and rapidly makes the remaining liquid sample available for subsequent measurements optionally in connection with analytical detection reactions. In particular, measurements should be possible which can

detect the optical properties of the sample freed of the undesired components or changes in these properties.

This object is achieved by the present invention. The invention concerns an analytical test element for examining a liquid sample, the test element comprising a first and a second capillary-active zone which are in contact with one another enabling a liquid transfer where the capillarity of the first capillary-active zone is caused by a capillary-active porous matrix material. An essential feature is that the capillarity of the second capillary-active zone is not due to the porosity of a matrix material but it is a result of the fact that it contains one or several capillary gaps or channels. These gaps or channels are at least partially overlapped by the porous matrix material of the first capillary-active zone.

It was surprisingly found that liquid can pass from the first into the second capillary-active zone when the capillarity of the second zone is larger than that of the first zone and also when the capillarity of the second capillary-active zone is equal to or smaller than that of the first zone. However, in the latter case the liquid sample should not be completely absorbed into the material of the first zone. Instead it is necessary in this case that an excess of sample remains on the porous material of the first zone.

Analytical test elements in the sense of the invention are understood as devices which typically are adapted to absorb or contain sample liquids and are able to make them available for a simultaneous or later analysis. For example, suitable detection reactions can already occur

in the analytical test elements during or after uptake of the sample liquid which allow determination of the presence or amount of an analyte in the sample. Analytical test elements in the sense of the invention can, however, also be cuvettes which only serve as a receptacle for the samples in which the analysis is carried out without subsequent reactions. The analytical test elements can of course also be used to store and keep sample liquids. However, they are preferably test strips that can be evaluated visually or optically by means of an apparatus. In other words, the analytical test elements can be electrochemical or optical biosensors and the like.

In principle, the analytical test element according to the invention is suitable for analyzing any type of sample liquid. Sample liquids in the sense of the invention are liquids which are to be examined with regard to one or several of their components or properties with the aid of the analytical test element according to the invention. Sample liquids are in particular typically aqueous liquids in which the presence or the content of one or several dissolved or suspended components are to be determined. Sample liquids in the sense of the invention are particularly preferably body fluids such as e.g. blood, urine, saliva, sweat, etc. as such or in a derived form such as e.g. serum or plasma. Sample material from the environment such as water and sludge samples, sample material from technical processes such as fermentation broths, liquid and liquefied foods, drinks and so-on are also suitable in the sense of the invention as sample liquids although less preferred. The component or components whose presence or content is to be examined

in the sample liquid is or are named analyte(s) or target analyte(s).

The test element according to the invention is characterized in that it has at least two capillary-active zones. Capillary-active zones or capillary zones within the meaning of the invention are zones which, as a result of capillary properties, i.e. capillarity, are able to take up liquids and in particular polar, aqueous liquid samples as a result of capillary forces and optionally to store them or to transport them.

In this connection, an essential feature of the invention is that the capillarity of the first zone is caused by the porous structure of a capillary-active matrix material, for example a paper, fleece, fabric, knitted fabric or a membrane. In contrast, the capillarity of the second capillary-active zone is not due to the capillarity of a porous matrix material. The capillarity of the second capillary-active zone results from essentially ordered capillary gaps or capillary channels.

Capillary gaps within the meaning of the invention are understood as geometric structures in which the distance between at least two substantially planar and parallel inner surfaces is small enough to have a capillary-active effect. For example, two plane, parallel glass plates or stiff plastic foils which have a gap between each other of a few hundred micrometers (μm) can form a capillary gap.

In the case of the present invention, capillary channels should be geometric structures in which more than two

inner surfaces are spaced at such small distances that capillarity is induced. Capillary channels can for example be grooves or troughs of small depth and width in a planar material. However, capillary channels can also be tubes of a small diameter in which case the cross-section of the tubes can in principle be any shape but preferably a regular or irregular rectangle, ellipsoid or circle.

In order to have a capillary-active effect for aqueous sample liquids, it has proven to be advantageous that the distance between at least two inner surfaces of the capillary gaps or channels is at most about 200 micrometers (μm). The distance is preferably about 100 micrometers (μm). The distance should not be less than about 1 micrometer (μm) to avoid the entrapment of gas bubbles in the capillary gaps or channels.

The terms "capillary gap" and "capillary channel" are to be regarded as synonymous in relation to the present invention. The capillarity in the second zone of the test element is due to a capillary gap or a capillary channel, and the capillarity in the first zone is caused by a porous, capillary-active matrix material.

Suitable porous matrix materials for the first capillary-active zone are for example fleeces, papers, fabrics, or knitted fabrics made of natural or synthetic organic or inorganic fibrous materials. Layers containing membranes, sponges, wicks, foamed materials, adsorbents such as silica gel or aluminium oxide and so on are also suitable. It is also possible for the first capillary-active zone to contain several different matrix materials mentioned above, for example, a

laminate composed of a membrane and a fleece or a membrane and a layer coated thereon or a film made of an adsorbent. The porous matrix material is preferably a fleece, fabric or a membrane. The liquid transport in the matrix material or matrix materials is essentially due to capillary forces.

The capillary-active porous matrix material of the first capillary-active zone is preferably able to separate undesired sample components such as colored sample components or interfering particulate sample components from the sample liquid. The porous material at the same time acts as a filter or sieve. In particular, it is preferable that the porous matrix material is able to separate plasma or serum from a whole blood sample.

For this purpose, the capillary-active porous matrix material can be a suitable membrane as disclosed for example in European Patent Application EP-A-0 336 483 or a glass fiber fleece such as that known from German Patent Application DE-A 30 29 579. The capillary-active porous matrix material of the first capillary-active zone is particularly preferably a plasma separation membrane, in particular a polyether-sulfone-polyvinylpyrrolidone membrane which is for example distributed by the PrimeCare B.V. Company of The Netherlands.

The second capillary-active zone of the analytical test element according to the invention is preferably manufactured from an injection-molded part which contains capillary structures (capillary channels and/or capillary gaps) and in particular very small, so-called microcapillary structures. This injection molded part is particularly preferably composed of a transparent

plastic. Suitable plastics which can be injection molded are familiar to a person skilled in the art. Examples are polyethylene (PE), polypropylene (PP), polycarbonate (PC), poly(ethylene terephthalate) (PET) and so-on.

In an alternative embodiment, the second capillary-active zone can comprise a carrier material in which capillary structures and in particular microcapillary structures have been stamped or etched. Suitable carrier materials include a number of materials which are usually used to manufacture analytical test elements such as metal or plastic foils, coated papers or cardboards, and glass. The carrier is preferably manufactured from a transparent plastic foil such as polyethylene, polypropylene, poly(ethylene terephthalate) or polycarbonate.

In a further preferred embodiment, the second capillary-active zone comprises a substantially flat, smooth carrier material on which structures have been applied which define the capillaries. For example the structures can be applied to the carrier material in the form of thin lines or minute projections. The structures can for example consist of discrete areas of hot-melt adhesive as is known from European Patent Application EP-A 0 297 389 or European Patent Application EP-A 0 297 390. It is, however, also possible to use other forms of polymeric materials such as plastic foils or polymer fibers to create the structures such as by lamination onto the carrier material. It is also possible to print the carrier material with capillary structures. The structures can be applied regularly or irregularly on the carrier material. The capillary areas produced by these structures are formed so that they are in communication.

According to the invention, the second capillary-active zone in the analytical test element is at least partially covered or overlapped by the first capillary-active zone. The capillary-active porous material of the first capillary-active zone can for example partially be a boundary area of the capillary gap or the capillary channels of the second capillary-active zone. The capillary-active porous material of the first capillary-active zone is preferably in direct contact with the second capillary-active zone. An overlap of the two zones ensures a rapid and effective transport of the sample liquid from the first capillary-active zone into the second capillary-active zone.

In a preferred embodiment, the capillary channel or capillary channels or gaps of the second capillary-active zone can be open at least in the area in which they are covered or overlapped by the material of the first capillary-active zone. This allows liquid to pass through the openings from the first capillary-active zone into the second capillary-active zone. For example, the capillary channels can be open at the top if the porous matrix material lies on the second capillary-active zone. In this connection, the matrix material of the first capillary-active zone is particularly preferably in intimate contact with the second capillary-active zone to facilitate liquid exchange between the zones.

To achieve an adequate capillarity, it is preferred according to the invention that the surface of the capillary gaps of the second capillary-active zone be made of materials which exhibit a hydrophilic character, such as glass, or which are at least partially hydrophilized, i.e., hydrophilically modified.

Hydrophilic surfaces are characterized by a good wettability by water or water-like liquids or solutions. They in general possess a high surface tension which is near the surface tension of water which is approximately 0.072 Newtons per meter (N/m). Hydrophilic modification of plastic surfaces can be accomplished by use of corona plasma treatment, plasma chemical vapor deposition (PACVD, for example, with the assistance of Antec Co. of Kelkheim, Germany), covalent binding of photoreactive hydrophilic polymers on a plastic surface (Photo Link Surface, for example, with the assistance of BSI Corporation Co., Eden Prairie, Minnesota), application of layers containing wetting agents on a plastic surface (for example, with the assistance of Adhesive Research Co., Glen Rock, Pennsylvania, USA) or coating inorganic-organic nanocomposites using sol-gel technology on the surfaces to be modified (for example, with the assistance of INM Co. of Saarbrücken, Germany). The coating of surfaces with oxidized metal layers such as oxidized aluminium layers known from German Patent Application DE-A 197 53 848.7 is also suitable for increasing the hydrophilicity of plastic surfaces.

The analytical test element according to the invention is characterized in a further embodiment by the second capillary-active zone containing regions of different capillarity. This enables the creation of successive regions of increasing capillarity in the second capillary-active zone in the direction of transport of the sample liquid. This can for example be achieved by reducing the distance between two surfaces determining the capillarity. It is, however, also possible according to the invention that in the second capillary-active zone there are successive regions of decreasing capillarity in the direction of transport of the sample

liquid. This can for example be achieved by special constructions as for example disclosed in U.S. Pat. No. 5,458,852. In addition, it is also possible that there is firstly an increase of capillarity in the direction of transport of the sample liquid and subsequently a decrease of the capillarity or vice versa in the second capillary-active zone.

The liquid transport in the first capillary-active zone is preferably essentially perpendicular to the liquid transport in the second capillary-active zone. For example, the liquid can be transported vertically in the first zone, i.e., parallel to the direction of gravity. In this case, the liquid is transported horizontally in the second zone. Of course, the reverse is also possible.

Although according to the invention it is possible that the analytical test element only has one capillary channel or gap in its second capillary-active zone, it is preferable that the second capillary-active zone has a plurality and in particular a plurality of parallel capillary channels or gaps. This ensures that for the total number of capillaries in the second capillary-active zone, the ratio of the capillary circumference to the cross-section of the capillaries or, in other words, of the inner surface of the capillaries to their volume is large. It is assumed that the resulting high capillary force has the effect that liquid which is at first more or less bound in the first capillary-active zone readily passes into the second capillary-active zone.

The capillary channels (or gaps) of the second capillary-active zone can be arranged randomly in a plane. The capillary channels can be easily directed in various directions away from the first capillary-active zone in order to achieve a liquid transport in various directions. This can for example be advantageous for test elements which are used to determine several analytes from one and the same sample. In this case, the capillary channels can supply different detection zones with sample liquid whereby it is possible to supply each of the detection zones with identical or individually different amounts of sample liquid. The amount of sample liquid can for example be regulated by the number of individual capillary channels or their volumes. It is also possible to control the speed with which the sample liquid is transported to the individual detection zones by means of the extent of capillarity.

It is of course also possible to extend the capillary channels of the second capillary-active zone in all three spatial dimensions.

The analytical test element according to the invention is preferably an analytical or diagnostic test carrier. It preferably contains reagents in the first and/or the second capillary-active zone for the detection of one or several analytes in a sample liquid.

Numerous embodiments of detection reagents are known to persons skilled in the art. Without intending to be complete, these include, among others, indicators, mediators, labelling substances, activators, biochemical reagents, enzymes, proteins, peptides, antigens or antibodies or fragments thereof, haptens and/or nucleic

acids. Such reagents are known to persons skilled in the art for numerous analytical and/or diagnostic applications. Although the following text often refers to "reagents," this term is also intended to include the use of only one reagent.

In addition to or instead of reagents in the true sense, one or both of the zones can contain other auxiliary substances such as buffers, wetting and spreading agents, stabilizers, magnetic particles and so forth.

The reagents and/or auxiliary substances can be incorporated by known methods into the capillary-active zones by impregnating the porous matrix of the first capillary-active zone or by coating at least a part of the surface of the capillaries of the second zone.

A further subject matter of the invention is a method for separating undesired sample components from a liquid sample which contains undesired sample components. For example, these may be undesired pigments in a colored sample liquid. But these are especially cellular, colored components of body fluids. They are especially preferably erythrocytes which are separated from whole blood.

In the method according to the invention, the liquid sample is first brought into contact with the capillary-active porous matrix material of the first capillary-active zone of an analytical element as described above according to the invention. The sample material is at least partially taken up by this matrix material. After it has passed through the matrix material, the sample liquid passes into the second capillary-active zone

whereby the liquid sample is essentially free of undesired sample components after having passed through the porous matrix material of the first capillary-active zone. Consequently, the first capillary-active zone serves as a filter or sieve for undesired sample components which would interfere with the subsequent reaction or measurement.

After the undesired sample components have been separated, it is then possible to qualitatively or quantitatively determine one or several analytes in the sample liquid in the sample material located in the second capillary-active zone. For this, the detection reagents contained in the first and/or second capillary-active zone react with the analyte or analytes that may be present in the sample liquid. In this way, a detectable signal is generated. Such a method is also a subject matter of the invention.

The use of an analytical test element according to the invention in one of the methods described above is also a subject matter of the invention.

Finally, a system which comprises an analytical test element according to the invention and a measuring instrument for detecting and optionally quantifying a detectable signal generated in the analytical test element is also a subject matter of the invention. Numerous embodiments of suitable measuring instruments are known to persons skilled in this field and do not require further elucidation here.

The advantages of the invention include the following:

- The sample liquid is not bound in a porous matrix in the analytical test element after separation of the undesired sample components. It is thus available for transmission and/or scattered light measurements which are usually not possible with conventional test elements.
- Any two-dimensional or three-dimensional transfer of the sample liquid in the capillary channels of the second capillary-active zone is possible. This leads to various possibilities for dosing and distributing the sample liquid to various detection zones.

The invention is elucidated in more detail by the following figures and examples.

Figure 1 shows a schematized, perspective view of a preferred embodiment of an analytical test element according to the invention.

Figure 2 shows a schematized cross-section through the test element of Figure 1.

Figure 3 shows a topview of an alternative embodiment of an analytical test element according to the invention.

The numbers in the drawing figures denote:

- | | |
|------|------------------------------|
| 1,1' | test element |
| 2,2' | base part |
| 3,3' | membrane |
| 4,4' | capillary channel |
| 5 | second capillary-active zone |

- 6 first capillary-active zone
- 7,7' sample application zone
- 8 overlap zone
- 9 transport direction
- 10 separation direction
- 11,11' detection zone
- 12 detection field

Figures 1 and 2 show schematically a particularly preferred embodiment of an analytical test element (1) according to the invention. The test element (1) comprises a base part (2) and a membrane (3) which is mounted on it. A first capillary-active zone (6) is formed by the membrane (3). In this embodiment, the base part (2) contains a plurality of parallel capillary channels (4) which form a second capillary-active zone (5). The base part (2) is preferably an injection molded part in which the structures for the capillary channels (4) have already been incorporated in the injection molding process. Alternatively, the base part (2) can be a plastic foil in which the structures for the capillary channels (4) have been stamped or etched or on which the structures for the capillary channels (4) have been coated or printed.

Sample material which is to be examined with the test element (1) is applied onto the upper side of the membrane (3) which serves as a sample application zone (7). The porosity of the membrane (3) and the resulting capillary forces cause the sample material to be taken up into the membrane (3). Since the membrane (3) is in direct contact with a plurality of parallel identical capillary channels (4), the sample liquid passes from the membrane (3) into the capillary channels (4). Here it is moved, also as a result of the capillarity of the

second zone (5), in the capillary channels (4) from an overlap zone (8) lying between the first and second capillary-active zones (6 and 5) in a transport direction (9).

When the sample liquid passes through the membrane (3), sample components which would interfere with the subsequent use of the sample liquid, e.g. with the subsequent detection of a substance dissolved in the sample liquid, are removed from the sample liquid. The separation of the interfering components occurs in the vertical direction (in a separation direction (10)) in the shown embodiment of the test element (1) illustrated in Figures 1 and 2 according to the invention.

In the embodiment of the test element (1) according to the invention shown in Figures 1 and 2, a detection reaction in a detection zone (11) is preferably observed from above or through base part (2) if it is transparent. Detection reagents that may be required can either be impregnated in the membrane (3) or coated on the surfaces of the capillary channels (4).

The capillary channels (4) shown in Figure 1 which are open towards the top can of course be covered in the detection zone (11) by a preferably transparent cover (not shown) without impairing their function.

An alternative embodiment of a test element (1') according to the invention is shown schematically in Figure 3. The construction and function essentially correspond to the embodiment of the test element (1) according to the invention shown in Figures 1 and 2. However, in this case the capillary channels (4') lead

to three different detection fields (12) for typically different analytes which can be detected in one sample liquid. For example, the detection zone (11') can contain all reagents for the detection of glucose, cholesterol and lactate in blood. The detection fields (12) can themselves comprise conventional impregnated membranes or papers.

The capillary channels (4') of the embodiment shown in Figure 3 can be of different lengths and optionally transport different sample volumes at different speeds from the sample application zone (7') to the individual detection fields (12) in the detection zone (11'). However, it is also possible to design the capillary channels (4') geometrically in such a way that all detection fields (12) are supplied with identical sample volumes. Test elements with these possible variations could be constructed by persons skilled in the art without elucidation of further details here.

Example 1: Test element for separating plasma from whole blood

A test element structure corresponding to Figures 1 and 2 was manufactured. For this purpose, a rectangular transparent base part (length 10 mm, width 10 mm, height 2 mm) made of polycarbonate was injection-molded using a microinjection molding technique which contained 50 parallel capillary channels. The individual channels were identical to one another and had a width of about 30 μm and a depth of about 50 μm . They extended over the entire surface of the base part. The surface of the base part was hydrophilized by plasma treatment on the side supporting the capillaries. A 4x4 mm² piece of a plasma separation membrane having a thickness of about 300 μm (available from PrimeCare B.V. of The Netherlands; pore size between 1.3 μm and 3.6 μm) was attached by mechanical pressure on that surface of the bottom part which had the capillary structures.

Example 2: Separation of plasma from whole blood

Ten μl whole blood were applied to the sample application side, i.e., the side of the membrane facing away from the capillary channels of the test element manufactured according to Example 1. The entire capillary channels were filled with plasma after about 10 seconds. It was possible to observe this filling process by the progress of the plasma front in the areas of the capillary channels that were not covered by the membrane.

Claims

We claim:

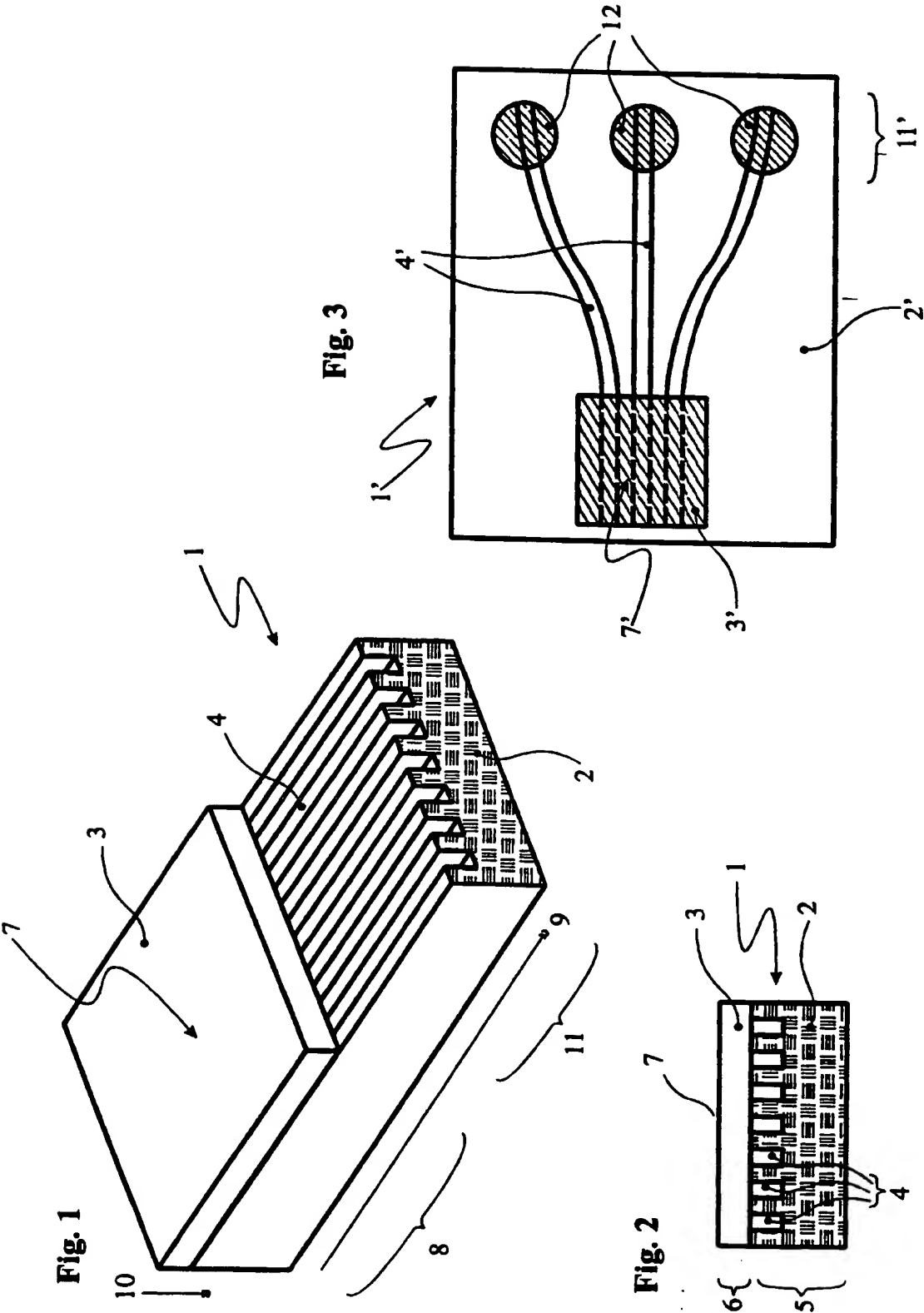
1. An analytical test element for examining a liquid sample, comprising a first and a second capillary-active zone which are in contact with one another and enable a liquid transfer in which the capillarity of the first capillary-active zone is caused by a capillary-active porous matrix material and enable liquid to pass spontaneously from the first capillary-active zone into the second capillary-active zone, wherein the second capillary-active zone contains one or several capillary gaps or channels which are at least partially overlapped by the porous matrix material of the first capillary-active zone.
2. The analytical test element of claim 1 wherein the capillary channel or capillary channels of the second capillary-active zone are open at least in the area where they are overlapped by the material of the first capillary-active zone so that liquid can pass from the first capillary-active zone into the second capillary-active zone through the openings.
3. The analytical test element of claim 1 wherein the capillary-active porous matrix material of the first capillary-active zone is capable of separating plasma or serum from a whole blood sample.

4. The analytical test element of claim 1 wherein the capillary-active porous matrix material comprises a membrane or a glass fiber fleece.
5. The analytical test element of claim 1 wherein the second capillary-active zone comprises an injection-molded part with capillary structures.
6. The analytical test element of claim 5 wherein the injection molded part comprises a transparent plastic.
7. The analytical test element of claim 1 wherein the second capillary-active zone comprises a carrier material in which capillary structures are stamped or etched.
8. The analytical test element of claim 1 wherein the second capillary-active zone comprises a carrier material on which structures are applied which define the capillaries.
9. The analytical test element of claim 1 wherein the surfaces of the capillary channels or gaps of the second capillary-active zone are at least partially hydrophilized.
10. The analytical test element of claim 1 wherein the second capillary-active zone contains regions of different capillarity.
11. The analytical test element of claim 1 wherein liquid is transported in the first capillary-active

zone essentially perpendicularly to the direction of liquid transport in the second capillary-active zone.

12. The analytical test element of claim 1 wherein the capillary-active porous material of the first capillary-active zone is in direct contact with the second capillary-active zone.
13. The analytical test element of claim 1 wherein the second capillary-active zone comprises a plurality of capillary channels that are parallel to one another.
14. The analytical test element of claim 1 wherein at least one of the first and the second capillary-active zones contains a reagent for the detection of an analyte in a sample liquid.
15. A method for separating undesired sample components from a liquid sample containing undesired sample components wherein the liquid sample is brought into contact with the capillary-active porous matrix material of the first capillary-active zone of the analytical test element of claim 1, the liquid sample is at least partially taken up by this matrix material and, after passing through this matrix material, passes spontaneously into the second capillary-active zone whereby the liquid sample is essentially free of undesired sample components after passing through the porous matrix material of the first capillary-active zone.

16. A method for the qualitative or quantitative determination of one or several analytes in a liquid sample which contains undesired sample components wherein the liquid sample is brought into contact with the capillary-active porous matrix material of the first capillary-active zone of the analytical test element of claim 14, is at least partially taken up by this matrix material and, after passing through this matrix material, passes spontaneously into the second capillary-active zone whereby the liquid sample is essentially free of undesired sample components after passing through the porous matrix material of the first capillary-active zone and wherein the detection reagent contained in at least one of the first and the second capillary-active zones reacts with an analyte that may be present in the liquid sample to generate a detectable signal.
17. A system comprising the analytical test element of claim 1 and a measuring instrument capable of detecting and optionally quantifying a detectable signal produced in the analytical test element.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No

PCT/EP 00/09605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/00 //G01N33/52,C12Q1/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 17965 A (ABBOTT LAB) 6 July 1995 (1995-07-06) page 3, line 3 -page 4, line 2 page 10, line 33 -page 11, line 10 page 11, line 16 -page 11, line 17 page 11, line 29 -page 11, line 32 page 12, line 11 -page 13, line 16 page 13, line 26 -page 14, line 7 page 19, line 20 -page 19, line 38 page 25, line 3 -page 25, line 8 page 26, line 2 -page 26, line 34 figures 3,8	1,2,4-6, 8-12, 14-16
Y		3,7,17
A		3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2001

Date of mailing of the international search report

02/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nal Application No

PCT/EP 00/09605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 458 852 A (BUECHLER KENNETH F) 17 October 1995 (1995-10-17) cited in the application column 4, line 38 -column 13, line 61 figures 1-4 ---	1-3,9-16
Y	US 5 059 525 A (LILL HELMUT ET AL) 22 October 1991 (1991-10-22) column 1, line 3 -column 1, line 26 column 3, line 18 -column 3, line 30 column 4, line 32 -column 4, line 43 column 5, line 3 -column 5, line 36 figures 1-4 ---	3,17
Y	US 5 478 751 A (OOSTA GARY M ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) column 1, line 33 -column 1, line 36 column 2, line 4 -column 2, line 24 column 3, line 14 -column 3, line 22 column 4, line 29 -column 4, line 57 column 5, line 13 -column 5, line 22 column 5, line 62 -column 6, line 4 column 9, line 58 -column 10, line 25 column 10, line 46 -column 10, line 61 column 11, line 29 -column 11, line 58 figures 1,2 -----	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9517965 A	06-07-1995	AU 1437995 A	17-07-1995
		CA 2178330 A	06-07-1995
		EP 0737104 A	16-10-1996
		JP 9508200 T	19-08-1997
US 5458852 A	17-10-1995	AU 4596593 A	30-12-1993
		EP 0596104 A	11-05-1994
		JP 6509424 T	20-10-1994
		WO 9324231 A	09-12-1993
		US 6019944 A	01-02-2000
		US 5885527 A	23-03-1999
		US 6143576 A	07-11-2000
		US 6156270 A	05-12-2000
US 5059525 A	22-10-1991	DE 3516579 A	22-05-1986
		AT 62072 T	15-04-1991
		AU 561057 B	30-04-1987
		AU 4984385 A	29-05-1986
		CA 1249960 A	14-02-1989
		DE 3582308 D	02-05-1991
		DK 534085 A	20-05-1986
		EP 0182373 A	28-05-1986
		JP 61181400 A	14-08-1986
		ZA 8508813 A	27-08-1986
US 5478751 A	26-12-1995	AU 1446195 A	17-07-1995
		CA 2178505 A	06-07-1995
		EP 0737105 A	16-10-1996
		JP 9507572 T	29-07-1997
		WO 9517966 A	06-07-1995

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P1154	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/03104	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/04/1999
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/04/1998	
Anmelder GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DESIGN GMBH et al.	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 22 AUG 2000

WIPO PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P1154	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03104	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/04/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/04/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01L3/00		
Anmelder GRAFFINITY PHARMACEUTICAL DESIGN GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - ☒ Grundlage des Berichts
 - ☐ Priorität
 - ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 18/11/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18. 08. 00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Tiercet, M Tel. Nr. +49 89 2399 8977 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03104

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-8 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-16 eingegangen am 27/05/2000 mit Schreiben vom 25/05/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Ad V:

Das als nächstliegender Stand der Technik angesehene Dokument US-A-5429807 beschreibt Vorrichtungen für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege, die aus Trägerplatte und strukturierter Deckplatte bestehen, wobei den in der Trägerplatte vorhandenen Kapillarspalten Flüssigkeitzuführungsvorrichtungen zugeordnet sind. Das neue Merkmal von Anspruch 1, zwischen benachbarten, einen Kapillarspalt bildenden Erhebungen Ausnehmungen vorzusehen, deren Abmessungen einen Flüssigkeitstransport verhindern, ist zwar aus dem Dokument WO-A-99117832 bekannt. Dieses Dokument beschreibt jedoch Objektträger, die keine Vorrichtung zur Flüssigkeitzuführung aufweisen und lehrt Präparate mittels Pipette aufzutropfen, so dass eine Kombination der beiden Dokumente als nicht naheliegend angesehen wird. Anspruch 1 stellt somit eine nicht nahegelegte Alternative dar und erfüllt die Bedingungen von Artikel 33(2) und 33(3) PCT. Das gleiche gilt für die auf Anspruch 1 rückbezogenen Verwendungsansprüche 14-16. Die gewerbliche Anwendbarkeit erscheint offensichtlich.

Ad VIII:

1. Die Formulierung "lösbar aufgesetzt" würde den Gegenstand von Anspruch 1 deutlicher beschreiben.

H 27.05.00

- 9a -

Patentansprüche

1. Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege, die in einem Körper (2) vorgesehen sind, wobei die die
5 Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär geformten Gegenkörper (1) aufgesetzt sind, dadurch gekennzeichnet, daß der Körper (2) mit Ausnehmungen (21) sowie Erhebungen (22), die Kapillarspalte (4) zum Flüssigkeitstransport ausschließlich über Kapillarkräfte bilden, versehen ist und den Erhebungen (22) eine oder
10 mehrere dosierbare Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen (3) zugeordnet sind, und daß Mittel (5) zur Beabstandung vorgesehen sind, wobei zwischen benachbarten Erhebungen (22) jeweils eine so große Ausnehmung (21), mit einer Breite von mindestens 1000 µm und einer Tiefe von mindestens 1500 µm, verbleibt, daß im Bereich der
15 Ausnehmungen (21) ein Flüssigkeitstransport über Kapillarkräfte ausgeschlossen ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeder Kapillarspalt (4) mit einer gesonderten Flüssigkeitszuführungseinrichtung (3) versehen ist.
20
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der die Erhebungen (22) und Ausnehmungen (21) tragende Körper (2) durch eine ebene Deckplatte (23) gebildet ist.
25
4. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gegenkörper (1) durch eine ebene Trägerplatte (11) gebildet ist.
- 30 5. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung Bestandteil der Trägerplatte (11) sind.
- 35 6. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung Bestandteil der Deckplatte (23) sind.

M 27 05 00

- 10a -

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung als regelmäßig verteilte Stege angeordnet sind.
- 5 8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung des Körpers (2) und des Gegenkörpers (3) als dichtend zwischen diese einlegbare, gesondert ausgebildete Distanzstücke (51) ausgebildet sind, denen in Abhängigkeit vom durch den Kapillarspalt (4) zu leitenden Medium eine vorgebar definierte Höhe (x) gegeben ist.
- 10 9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die kapillarspaltbildende Erhebungen (22) als durchgehende Stege ausgebildet sind.
- 15 10. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckplatte (23) auf der Trägerplatte (11) lösbar und verspannungsfrei in unterschiedlichen Richtungen aufsetzbar ist.
- 20 11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Körper (2) mehrere, voneinander unabhängige Kapillarspalte (4) mit jeweils mit einem Zu- und Ablauf (41; 42) vorgesehen sind.
- 25 12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Körper (2) mehrere, Kapillarspalte (4) vorgesehen sind, die teilweise oder vollständig miteinander verbunden sind und jeweils verbundenen Kapillarspalte mit einem Zu- und Ablauf (41; 42) versehen sind.
- 30 13. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung und der Verlauf der Erhebungen (22) durch die auf der Trägerplatte (11) vorgegebenen Flüssigkeitsleitwege (43) festgelegt sind.

M 27.05.00

- 11a -

- 5 14. Verwendung einer Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Trägerplatte (11) ebene, planare oder mit Ausnehmungen versehene Substratplatten eingesetzt werden.
- 10 15. Verwendung einer Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Trägerplatte (11) Biochips eingesetzt werden.
- 15 16. Verwendung einer Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Trägerplatte (11) Mikro- oder Nanotiterplatten eingesetzt werden.